

51

52

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



Int. Cl. 2:

C01D 433/08

AP3

416-003-0  
(S.N. 913,107)

DT 26 26 296 A :

11

# Offenlegungsschrift 26 26 296

21

Aktenzeichen: P 26 26 296.4

22

Anmeldetag: 11. 6. 76

43

Offenlegungstag: 30. 12. 76

30

Unionspriorität:

32 33 31

13. 6. 75 Italien 5174 A-75

54

Bezeichnung:

Rifamycin-Verbindungen

71

Anmelder:

Archifar Industrie Chimiche del Trentino S.p.A., Rovereto,  
Trient (Italien)

74

Vertreter:

Zumstein sen., F., Dr.; Assmann, E., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;  
Koenigsberger, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Holzbauer, R., Dipl.-Phys.;  
Zumstein jun., F., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Klingseisen, F., Dipl.-Ing.;  
Pat.-Anwälte, 8000 München

72

Erfinder:

Marsili, Leonardo, Dr.; Rossetti, Vittorio, Dr.;  
Pasqualucci, Carmine, Dr.; Mailand (Italien)

26 26 296 A 1

## PATENTANWÄLTE

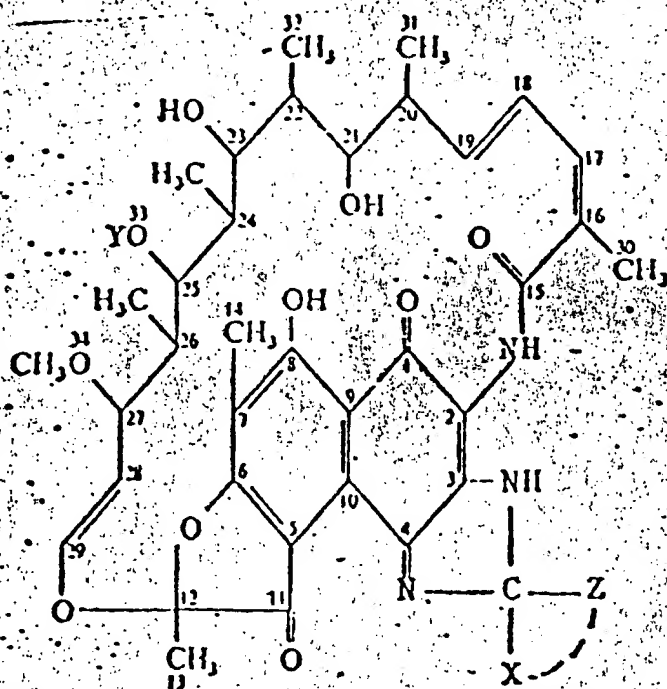
8 MÜNCHEN 2,  
BRÄUHAUSSTRASSE 4  
TELEFON: SAMMEL-NR. 22 53 41  
TELEGRAMME: ZUMPAT  
TELEX 529979

67695

Rovereto, Italien

[illegible]

Diese besitzen die nachstehende allgemeine Formel



(I)

worin

X einen Alkylrest mit weniger als 5 C-Atomen bedeutet,

Y -H oder  $-\text{COCH}_3$  bedeutet,

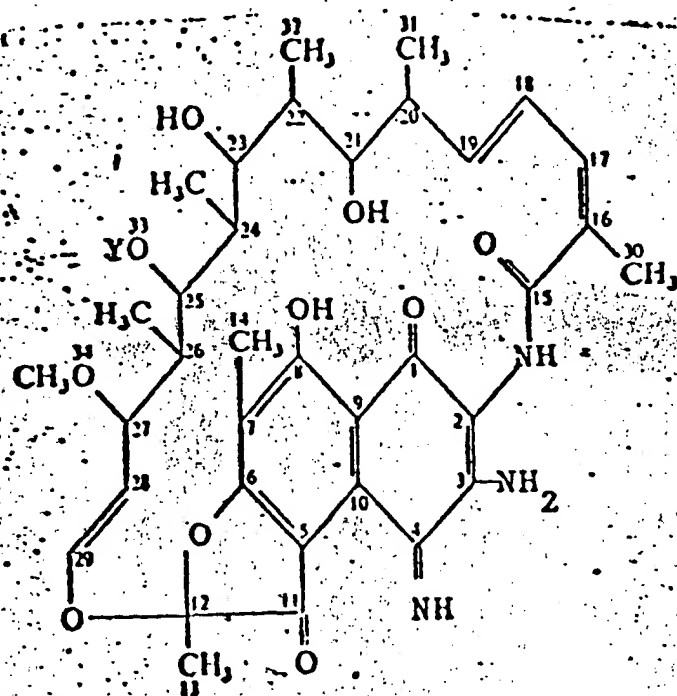
Z aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkylresten mit weniger als 5 C-Atomen, Alkoxyalkylresten mit weniger als 6 C-Atomen, Hydroxyalkylresten mit weniger als 4 C-Atomen, Carboxyalkylresten mit weniger als 5 C-Atomen, Carbalkoxyalkylresten mit weniger als 6 C-Atomen, Halogenalkylresten mit weniger als 4 C-Atomen, aus N,N-Dialkylaminoalkylresten, Arylalkylresten mit weniger als 10 C-Atomen und Cycloalkylresten besteht, und X und Z zusammen mit dem C-Atom, mit dem sie verbunden sind, einen Ring bilden, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Ringen mit weniger als 7 C-Atomen, Ringen mit weniger als 7 C-Atomen, substituiert durch mindestens einen Rest, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Alkylresten mit weniger als 4 C-Atomen, Halogenatomen, Carbalkoxyresten, heterocyclischen Ringen mit weniger als 7 Gliedern, enthaltend ein N-Atom, aus heterocyclischen Ringen mit weniger als 7 Gliedern, enthaltend ein N-Atom und substituiert mit einem Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkylresten mit weniger als 4 C-Atomen, Arylalkylresten mit weniger als 9 C-Atomen, Carbalkoxyresten und Acylresten mit weniger als 5 C-Atomen, und umfassen auch deren 16,17,18,19-Tetrahydroderivate und 16,17,18,19,28,29-Hexahydroderivate.

Die erfindungsgemäßen Rifamycin-Verbindungen besitzen eine hohe antibakterielle Wirkung, insbesondere gegen Mycobacterium Tuberculosis. Sie sind Pulver mit einer Farbe von rosa bis violett und sind im Großteil der organischen Lösungsmittel löslich und größtenteils in Wasser unlöslich.

Diese Rifamycin-Verbindungen werden mittels eines Verfahrens erhalten, bei dem eine Rifamycin-Verbindung der allgemeinen Formel

- 2a -

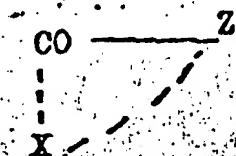
3



(II)

worin Y -H oder  $-\text{COCH}_3$  ist,

deren 16,17,18,19-Tetrahydroderivate und deren 16,17,18,19,28,29-Hexahydroderivate mit einem Keton der allgemeinen Formel



III

umgesetzt wird,

worin X und Z wie vorstehend definiert sind,

X und Z zusammen mit der CO-Gruppe einen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ringen mit weniger als 7 C-Atomen, aus Ringen mit weniger als 7 C-Atomen, substituiert mit mindestens einem Rest, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Alkylresten mit weniger als 4 C-Atomen, Halogenatomen und Carbalkoxyresten, aus heterocyclischen Ringen mit weniger als 7 Gliedern, enthaltend ein N-Atom, aus heterocyclischen Ringen mit weniger als 7 Gliedern, enthaltend ein N-Atom und substituiert mit einem Rest, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Alkylresten mit weniger als 4 C-Atomen, Arylalkylresten mit weniger als 9 C-Atomen, Carbalkoxyresten und Acylresten mit weniger als 5 C-Atomen.

Die Verbindungen der Formel (II) und deren Herstellungsverfahren werden in der deutschen Patentanmeldung P 26 20.782.9 der gleichen Anmelderin beschrieben.

Es wurde gefunden, daß die Umsetzung des Ketons der Formel III mit der Verbindung der Formel II leichter und mit besseren Ausbeuten abläuft, wenn die Reaktion in Gegenwart von Essigsäure und eines Reduktionsmittels aus der Gruppe, bestehend aus Zn und Fe, durchgeführt wird.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

- 4 -  
5Beispiel 1

10 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-rifamycin S werden in 20 ml Cyclohexanon gelöst. Es werden 1 g Zink und 20 ml Essigsäure zugesetzt und bei Raumtemperatur 60 Minuten gerührt. Das nicht gelöste Zink wird abfiltriert und der Reaktionslösung 100 ml Dichlormethan zugesetzt; dann wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rest wird mit 30 ml Dichlormethan aufgenommen; es werden 200 ml Petroläther zugesetzt, der Niederschlag filtriert und bis auf 50 ml konzentriert. Es kristallisieren 4,8 g eines Produkts der Formel (I) aus, worin Y  $-\text{COCH}_3$  bedeutet und X und Z zusammen mit dem C-Atom, mit dem sie verbunden sind, einen Cyclohexylidenrest bilden. Die chemisch-physikalischen Eigenschaften des Produkts sind die folgenden:

- das elektronische Absorptions-Spektrum in Methanol zeigt Maxima bei 495, 315 und 275 nm;
- das IR-Spektrum in Vaselineöl zeigt Absorptionsbanden im Bereich von 3250, und dann bei 1725, 1665, 1600, 1560, 1515, 1295, 1250, 1175-1155, 1060, 970, 920, 890, 765 und 725  $\text{cm}^{-1}$ ;
- das magnetische Kernresonanzspektrum in Deuteriochloroform bei Verwendung von Tetramethylsilan als interner Standard zeigt die kennzeichnendsten Maxima bei  $\delta$ : 0,60 (d), 0,83 (d), 1,05 (d), 3,10 (s), 4,81 (dd), 5,15 (dd), 8,23 (s), 9,20 (s) und 14,75 (s) ppm. Kennzeichnend ist auch das Verschwinden der drei letztgenannten Maxima in Gegenwart von deuteriertem Wasser.

Beispiel 2

10 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-rifamycin S werden in 25 ml Methylisobutylketon gelöst. Es werden 1 g Zink und 30 ml Essigsäure zugesetzt und auf 40 °C während 30 Minuten erwärmt. Das überschüssige Zink wird abfiltriert; es werden 100 ml Dichlormethan zugesetzt und dann mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird auf 20 ml konzentriert. Es werden 100 ml Cyclohexanon und 50 ml Petroläther zugesetzt. Es wird filtriert



und die filtrierte Lösung bis zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 4,4 g eines Produkts der Formel (I), worin Y  $-\text{COCH}_3$  ist, X Methyl bedeutet und Z Isobutyl ist, das folgende chemisch-physikalische Eigenschaften besitzt:

- das elektronische Absorptionsspektrum in Methanol zeigt Maxima bei 500, 310 und 275 nm;
- das IR-Spektrum in Vaselinöl zeigt die kennzeichnendsten Maxima bei: 3400 (Sch), 3250, 1725, 1620, 1600, 1560, 1510, 1415, 1290, 1250, 1155, 1060, 970, 945, 915, 890, 810 und  $720\text{ cm}^{-1}$ .

### Beispiel 3

8 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-rifamycin S werden mit 2,5 g Eisen gemischt und in 15 ml Aceton und 15 ml Essigsäure gemischt. Nach Umrühren bei  $35^\circ\text{C}$  während 15 Minuten wird das überschüssige Eisen durch Filtrieren entfernt, und man schüttet in 600 ml Wasser. Es wird filtriert, mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase mit Toluol ausgezogen, nachdem mit Dinatriumphosphat der pH auf 7 gebracht worden ist. Das Toluol wird bis auf 20 ml konzentriert und dann mit 80 ml Cyclohexan verdünnt. Nach dem Filtrieren wird die Mischung der beiden Lösungsmittel verdampft, und es werden 3,5 g eines Produkts der Formel (I) erhalten, worin Y  $-\text{COCH}_3$  ist und Z und X Methyl sind, das die folgenden chemisch-physikalischen Eigenschaften aufweist:

- das elektronische Absorptionsspektrum in Methanol zeigt Maxima bei 490, 350 (Sch), 315 und 270 nm;
- das IR-Spektrum in Vaselinöl zeigt die kennzeichnendsten Maxima bei: 3400 (Sch), 3250, 1730, 1675, 1650 (Sch), 1605, 1565, 1515, 1420, 1300, 1250, 1170, 1085, 1065, 975, 950, 930, 895, 815 und  $690\text{ cm}^{-1}$ .

### Beispiel 4

8 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-rifamycin S werden in 25 ml Dioxan gelöst; es werden 6 g 1-Methyl-4-piperidon in 5 ml Dioxan gelöst zugegeben und während 10 Minuten auf  $70^\circ\text{C}$  erhitzt. Es wird dann

Der erhaltene Rückstand wird mit Petroläther aufgenommen, filtriert und getrocknet. Es werden 5 g eines Produkts der Formel (I) erhalten, worin Y  $-\text{COCH}_3$  ist, und X und Z zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen 4-(Carbäthoxy)-piperidinyldenrest bilden.

Das elektronische Absorptionsspektrum in Methanol zeigt Maxima bei 500, 360 (Sch), 312 und 275 nm.

#### Beispiel 6

8 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-rifamycin S werden mit 1 g Zink, 10 ml Tetrahydrofuran, 12 ml Chloraceton und 25 ml Essigsäure umgesetzt. Nach 5 Minuten bei 60 °C ist die Reaktion abgelaufen und nachdem das nicht umgesetzte Zink abfiltriert worden ist, wird in 800 ml einer 5 g Ascorbinsäure enthaltenden Pufferlösung mit einem pH von 7,5 gegossen. Der erhaltene Niederschlag wird filtriert, mit Wasser gewaschen und bei 40 °C im Vakuum getrocknet. Es wird dann kontinuierlich mit Petroläther ausgezogen, und durch Verdampfen des Lösungsmittels werden 3,6 g eines Produkts der Formel (I) erhalten, worin Y  $-\text{COCH}_3$ , X Methyl und Z Chlormethyl bedeuten. Das elektronische Absorptionsspektrum in Methanol zeigt Maxima bei 495, 270, 238 und 210 nm.

#### Beispiel 7

8 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-rifamycin S werden mit 1 g Zink, 15 ml Tetrahydrofuran, 8 ml 4-(1-Benzyl)-piperidon und 30 ml Essigsäure umgesetzt. Nach 15 Minuten Rühren bei 60 °C wird das nicht umgesetzte Zink abfiltriert, es wird 1 g Ascorbinsäure zugesetzt, mit 300 ml Xylol und mit einer Phosphatpufferlösung von pH 7,5 verdünnt und dann mit Wasser gewaschen. Nachdem die Lösung mit Natriumsulfat getrocknet worden war, wird das Lösungsmittel bis auf den Trockenrückstand durch Filtration abgetrennt, welcher dann kontinuierlich mit Petroläther ausgezogen wird.

Durch Verdampfen des Lösungsmittels werden dann 2,5 g eines Produkts der Formel (I) erhalten, worin Y  $-\text{COCH}_3$  bedeutet und X und Z zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen



in 400 ml 20 g Natriumchlorid enthaltendes Wasser gegossen, der Niederschlag filtriert, dann das Filtrat mit Chloroform ausgezogen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Der erhaltene Rückstand wird in Benzol gelöst und die Lösung mit einer wäßrigen Lösung von Dinatriumphosphat ausgezogen. Das Benzol wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockne eingedampft. Es werden 2,2 g eines Produkts der Formel (I) erhalten, worin Y -COCH<sub>3</sub> bedeutet und X und Z zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen 4-(1-Methyl)-piperidinyldenrest bilden. Die chemisch-physikalischen Eigenschaften des Produkts sind die folgenden:

- das elektronische Absorptionsspektrum in Methanol zeigt Maxima bei 485, 350 (Sch), 310 und 270 nm;
- das IR-Spektrum in Vaselinöl zeigt die kennzeichnendsten Maxima bei: 3400 (Sch), 3250, 1730, 1670, 1650 (Sch), 1605, 1565, 1515, 1420, 1300, 1255, 1180, 1160, 1065, 1015, 975, 950 (Sch), 920, 895, 815, 770 und 695 cm<sup>-1</sup>;
- das magnetische Kernresonanzspektrum in Deuteriochloroform bei Verwendung von Tetramethylsilan als interner Standard zeigt die kennzeichnendsten Maxima bei  $\delta$ : -0,16 (d), 0,60 (d), 0,86 (d), 1,04 (d), 1,77 (s), 2,02 (s), 2,06 (s), 2,32 (s), 2,49 (s), 3,10 (s), 4,82 (d), 5,14 (dd), 5,70 - 6,60 (m), 7,0 - 7,4 (m), 8,27 (s), 8,97 (s) und 14,67 (s) ppm.

Ein Merkmal ist außerdem das Verschwinden der drei letztgenannten Maxima in Gegenwart von deuteriertem Wasser.

#### Beispiel 5

8 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-rifamycin S werden mit 1 g Zink, 15 ml Tetrahydrofuran, 8,5 ml 1-Carbäthoxy-4-piperidon und 25 ml Essigsäure bei 50 °C 10 Minuten umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und mit 200 ml Xylol verdünnt, mit einer Phosphatpufferlösung von pH 7,5 und dann mit Wasser gewaschen und schließlich mit Natriumsulfat getrocknet. Es wird dann das Xylol verdampft und 100 ml Lösung erhalten, mit 150 ml Petroläther verdünnt, filtriert und bis zur Trockne eingedampft.

4-(1-Benzyl)-piperidinyldenrest bilden.

Das elektronische Absorptionsspektrum in Methanol zeigt Maxima bei 500, 315 und 275 nm.

#### Beispiel 8

8 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-16,17,18,19-tetrahydro-rifamycin S werden mit 1 g Zink, 15 ml Tetrahydrofuran, 6 ml Diäthylamino-aceton und 30 ml Essigsäure umgesetzt. Nach 15 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird das überschüssige Zink filtriert. Es wird 1 g Ascorbinsäure zugesetzt und die Lösung tropfenweise in 700 ml Wasser gegeben.

Der erhaltene Niederschlag wird filtriert und erneut im kleinstmöglichen Volumen Methylalkohol gelöst. Die Methanolösung wird mit 250 ml Äthyläther verdünnt und danach mit einer Phosphatpufferlösung von pH 7,5 ausgezogen. Die wäßrige Phase wird auf pH 3 angesäuert und dann mit Chloroform ausgezogen. Die Chloroformphase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und dann bis zur Trockne eingedampft. Es werden so 0,8 g des 16,17,18,19-Tetrahydroderivats des Produktes der Formel (I) erhalten, worin Y  $-\text{COCH}_3$ , X Methyl und Z Diäthylaminomethyl bedeuten.

Das elektronische Absorptionsspektrum in Methanol zeigt Maxima bei 455 und 320 nm.

#### Beispiel 9

8 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-16,17,18,19,28,29-hexahydro-25-desacetyl-rifamycin S werden mit 1 g Zink, 15 ml Tetrahydrofuran, 4,5 g 4-(1-Acetyl)-piperidon und 25 ml Essigsäure umgesetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird das nicht umgesetzte Zink abfiltriert, 1 g Ascorbinsäure zugesetzt und mit 300 ml Äthyläther verdünnt. Die Ätherlösung wird mehrmals mit Wasser gewaschen und schließlich mit Natriumsulfat getrocknet. Es wird dann mit 50 ml Petroläther verdünnt, filtriert und bis

zur Trockne eingedampft. Es werden 1,7 g des 16,17,18,19,28,29-Hexahydroderivats des Produkts der Formel (I) erhalten, worin Y -H bedeutet und X und Z zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen 4-(1-Acetyl)-piperidinyldenrest bilden.

Das elektronische Absorptionsspektrum zeigt Maxima bei 495, 315 und 275 nm.

#### Beispiel 10

8 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-rifamycin S werden mit 1 g Zink, 15 ml Tetrahydrofuran, 2,5 g Methylcyclopropylketon und 25 ml Essigsäure umgesetzt. Nach 30 Minuten bei 50 °C wird das nicht umgesetzte Zink abfiltriert, die Lösung mit 100 ml Benzol und 300 ml Äthyläther verdünnt und anschließend mit einer Phosphatpufferlösung von pH 7,5 und darauf mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird verdampft und der Rückstand mit 30 ml Methylalkohol aufgenommen. Nach dem Zusetzen von 5 ml 1 g Natriumascorbat enthaltendem Wasser wird der Lösung tropfenweise 300 ml einer gesättigten wässrigen Natriummetabisulfidlösung zugesetzt. Der Rückstand wird filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Es werden 2,2 g eines Produkts der Formel (I) erhalten, worin Y -COCH<sub>3</sub>, X Methyl und Z 2-Cyclopropyl sind.

Das elektronische Absorptionsspektrum zeigt Maxima bei 500 und 320 nm.

#### Beispiel 11

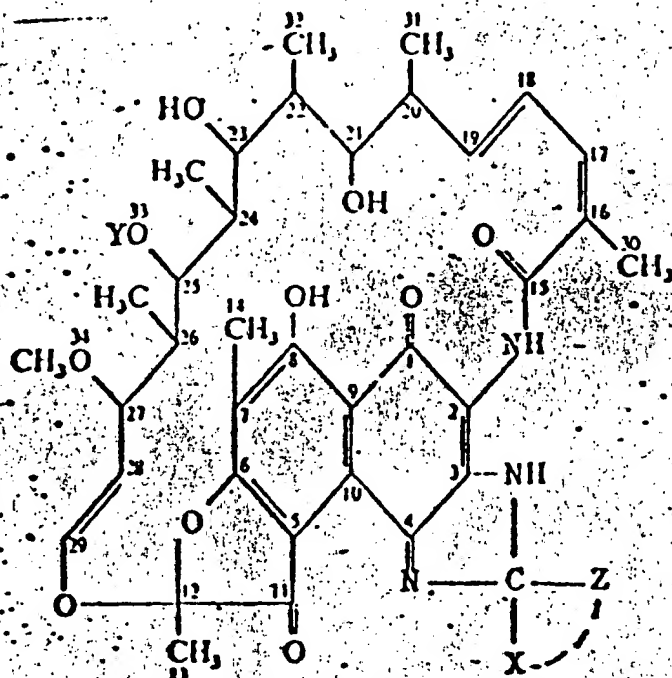
8 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-rifamycin S, gelöst in 25 ml Tetrahydrofuran, werden tropfenweise in eine Mischung von 35 ml Essigsäure, 1 g Zink und 5 g 4-Phenyl-butan-2-on, die auf 60 °C vorgewärmt worden war, eingegeben. Nach 30 Minuten Rühren bei 60 °C wird das nicht umgesetzte Zink abfiltriert. Es wird 1 g Ascorbinsäure zugesetzt und mit 250 ml Benzol verdünnt. Es wird dann mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Benzol verdampft.

Der erhaltene Rückstand wird in einem kleinstmöglichen Volumen Methylalkohol gelöst. Die Lösung wird dann mit 5 ml 1 g Natriumascorbat enthaltendem Wasser behandelt und darauf in 1000 ml Wasser geschüttet. Der erhaltene Rückstand wird filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Es wird erneut in 40 ml Benzol gelöst; dann werden 80 ml Petroläther zugesetzt, filtriert und die Lösung verdampft. Der erhaltene Rückstand von violetter Farbe wird mit Wasser aufgenommen und filtriert. Nach dem Trocknen werden 2,8 g eines Produkts der Formel (I) erhalten, worin Y  $-\text{COCH}_3$ , X Methyl und Z  $\beta$ -Phenäthyl bedeuten.

Das elektronische Absorptionsspektrum zeigt Maxima bei 500 und 315 nm.

# P a t e n t a n s p r ü c h e

## 1.) Rifamycin-Verbindungen der allgemeinen Formel



(I)

worin

X einen Alkylrest mit weniger als 5 C-Atomen bedeutet,

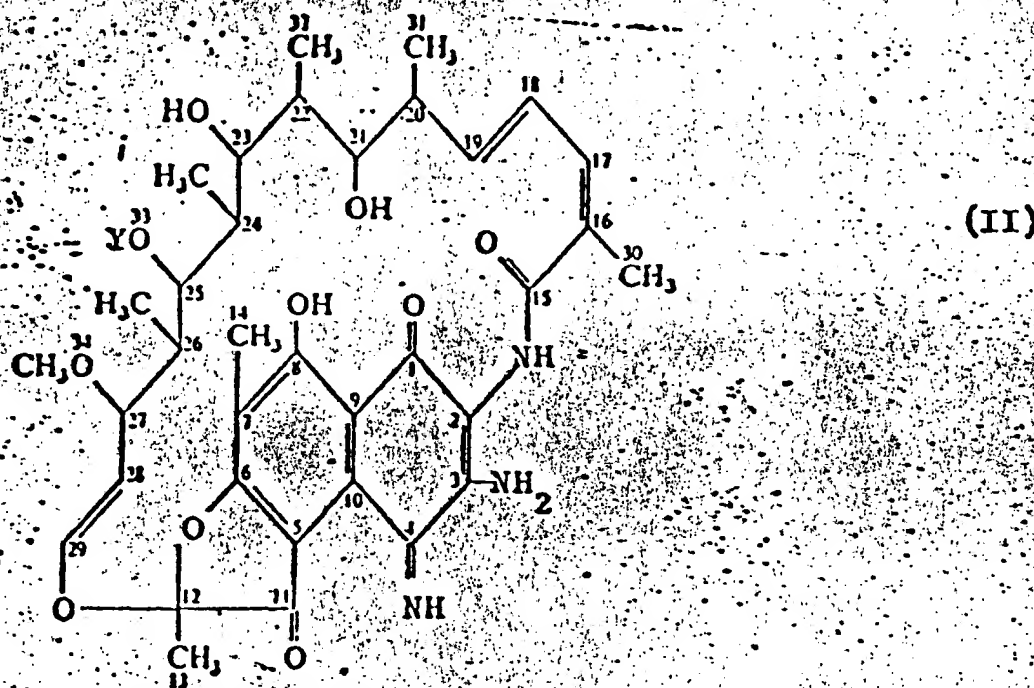
Y -H oder -COCH<sub>3</sub> bedeutet,

Z ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Alkylresten mit weniger als 5 C-Atomen, Alkoxyalkylresten mit weniger als 6 C-Atomen, Hydroxyalkylresten mit weniger als 4 C-Atomen, Carboxyalkylresten mit weniger als 5 C-Atomen, Carbalkoxyalkylresten mit weniger als 6 C-Atomen, aus Halogenalkylresten mit weniger als 4 C-Atomen, aus N,N-Dialkylaminoalkylresten, Arylalkylresten mit weniger als 10 C-Atomen und Cycloalkylresten und X und Z zusammen mit dem mit ihnen vereinigten C-Atom maßgeblich einen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ringen mit weniger als 7 C-Atomen, substituiert mit mindestens einem Rest aus der Gruppe, bestehend aus Alkylresten mit weniger als 4 C-Atomen, Halogenatomen und Carbalkoxyresten, aus heterocyclischen Ringen mit weniger als 7 Gliedern,

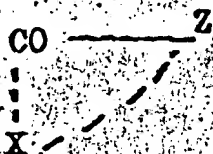


enthaltend ein N-Atom, aus heterocyclischen Ringen mit weniger als 7 Gliedern, enthaltend ein N-Atom und substituiert mit einem Rest aus der Gruppe, bestehend aus Alkylresten mit weniger als 4 C-Atomen, Arylalkylresten mit weniger als 9 C-Atomen, Carbalkoxyresten und Acylresten mit weniger als 5 C-Atomen und deren 16,17,18,19-Tetrahydroderivate und 16,17,18,19,28,29-Hexahydroderivate.

2.) Verfahren zur Herstellung von Rifamycin-Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin Y -H oder -COCH<sub>3</sub> bedeutet, deren 16,17,18,19-Tetrahydroderivate und 16,17,18,19,28,29-Hexahydroderivate mit einem Keton der allgemeinen Formel



III

umsetzt,

worin X und Z die in Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, und X und Z zusammen mit der CO-Gruppe einen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ringen mit weniger als 7 C-Atomen, aus Ringen mit weniger als 7 C-Atomen, substituiert durch einen Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkylresten mit weniger als 4 C-Atomen, Halogenatomen und Carbalkoxyresten, aus heterocyclischen Ringen mit weniger als 7 Gliedern, enthaltend ein N-Atom, aus heterocyclischen Ringen mit weniger als 7 Gliedern, enthaltend ein N-Atom, substituiert mit Alkyl mit weniger als 4 C-Atomen, Arylalkyl mit weniger als 9 C-Atomen, Carbalkoxy oder Aryl mit weniger als 5 C-Atomen.

3.) Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion mit dem Keton der allgemeinen Formel (III) in Gegenwart von Essigsäure und einem der Gruppe, bestehend aus Zn und Fe, entnommenen Reduktionsmittel durchgeführt wird.